WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

DE

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 491/06, A61K 31/55 // (C07D 491/06, 307:00, 209:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A1

WO 96/29332

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

26. September 1996 (26.09.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/01094

(22) Internationales Anmeldedatum:

14, März 1996 (14.03.96)

NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX,

PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

195 09 663.0

17. März 1995 (17.03.95)

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Reckstrasse 17, D-56564 Neuwied (DE). HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, D-56564 Neuwied (DE). KREH, Mirko [DE/DE]; Am Schützenplatz 10, D-35039 Marburg (DE). MATUSCH, Rudolf [DE/DE]; Am Hasenkuppel 18a, D-35041 Marburg (DE).
- (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).
- (54) Title: PROCESS FOR ISOLATING GALANTHAMINE
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ISOLIERUNG VON GALANTHAMIN

(57) Abstract

The object of the present invention is a process for isolating the alkaloid galanthamine (formula I), the galanthamine produced by the process in question, the use of galanthamine thus produced in galenic forms, and the use of galanthamine thus produced in the treatment of angle-closure glaucoma, Alzheimer's disease and alcohol and nicotine dependency.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Isolierung des Alkoloids Galanthamin (Formel I), das nach diesem Verfahren hergestellte Galanthamin selbst, die Verwendung des so hergestellten Galanthamins in galenischen Zubereitungsformen sowie das so hergestellte Galanthamin zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit und Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AM	Osteneich	GE	Georgien	NE	Niger
AT	•••••	GN	Guinea	NL	Niederlande
AU	Australien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BB	Barbados	HU	Ungarn	NZ	Neusceland
BE	Belgien _	IE	triand	PL	Polen
bf	Burkina Faso		tralien	PT	Portugal
BG	Bulgarien	IT.		RO	Ruminien
rj.	Benin	æ	Japan	RU	Russische Föderation
BR	Brasilien	KE	Kenya	SD	Sudan
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SG	Singapur
CP	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SK	Slovakei
CH	Schweiz	u	Liechsenstein		Senegal
a	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN SZ	Swaziland
CM	Kamerun	LR	Liberia		•
CN	China	LK	Litanen	TD	Tschad
cs	Tachechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
čz	Tachechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadachikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	11	Trinidad und Tobego
DK	Dånemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
		ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien Finalend	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
7	. —	MIR	Maureanien	VN	Vietnam
FR	Prankreich	MW	Malawi		
GA	Gabon	147 44	573@4@ ** c		

Verfahren zur Is lierung von Galanthamin

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Isolierung des Alkaloids Galanthamin, das nach diesem Verfahren hergestellte Galanthamin selbst, die Verwendung des so hergestellten Galanthamins in galenischen Zubereitungsformen, sowie das so hergestellte Galanthamin zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit und der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

10

(4a, 5, 9, 10, 11, 12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6-H-benzofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol) ist ein tetracyclisches Alkaloid, das aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften zur Gruppe der reversibel wirkenden Choli-15 nesterasehemmstoffen gehört und in seinen Wirkungen dem Physostigmin und dem Neostigmin nahesteht. Es besitzt jedoch auch eigene spezifische Eigenschaften, wie beispielsweise mit Morphin vergleichbare stark analgetische Wirkungen. Als Cholinesterasehemmer besitzt Galanthamin aufgrund seiner im 20 Vergleich zu Physostigmin und Neostigmin geringeren Toxizität eine drei- bis sechsmal größere therapeutische Breite. Dieser Vorteil wiegt seine dosisbezogene etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung auf. Galanthamin wird bei Poliomyelitis und verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems 25 eingesetzt, hauptsächlich jedoch bei der Behandlung des Engwinkelglaukoms und als Antidot nach Curare Applikationen. Versuchsweise wird Galanthamin bei der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt. In jüngster Zeit wurde auch die Behandlung der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit beschrieben (DE-OS 40 30 10 079, DE-OS 43 01 782).

Sowohl die Therapie der Alzheimerschen Krankheit, der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit als auch des Engwinkelglaukoms erfordern langwirksame, den besonderen Umständen angepasste Arzneiformen. Als solche bietet sich bei der Behandlung des Engwinkelglaukoms eine Augensalbe an. Schwierige Therapieschemata und Dauerinfusionen kommen aus naheliegenden Grün-

den zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, der Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit nicht in Frage. Bei diesen Erkrankungen bietet sich vielmehr ein transdermales therapeutisches System (TTS) an, wie es beispielsweise in der DE-OS 43 01 783 beschrieben wird. Weder die intakte Haut noch die Cornea des Auges gestatten eine Resorption von Wirkstoffsalzen. Galanthaminhydrochlorid oder Galanthaminhydrobromid können daher bei der Therapie des Engwinkelglaukoms, der Alzheimerschen Krankheit oder der Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit mit Salben oder dem TTS nicht verwendet werden. Aus diesem Grund muß also die reine Galanthaminbase eingesetzt werden.

Aufgrund seiner komplizierten tetracyclischen Struktur mit Kohlenstoffatomen aktiven optisch 15 drei wirtschaftliche Synthese der Galanthaminbase nicht möglich. Galanthamin wird daher üblicherweise aus Pflanzen der Amaryllidaceen, beispielsweise aus Galanthusarten, Schneeglöckchen oder Leucojum aestivum, isoliert. Diese Pflanzen haben zwar den Vorteil, Galanthamin in Konzentrationen von bis zu 0,3 %, bei gleichzeitig geringem Anteil an so daß das in der Nebenalkaloiden zu enthalten, PS 11 93 061 beschriebene Extraktionsverfahren Anwendung finden kann. Sowohl die Galanthusarten als auch Leucojum 25 aestivum stehen jedoch unter Naturschutz. Zum anderen verwendet das in der DE-PS 11 93 061 beschriebene Extraktionsverfahren vorzugsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, die aus toxikologischen Gründen in Verruf geraten sind. Die Arzneibücher der westlichen Welt fordern daher den Restge-30 halt an chlorierten Kohlenwasserstoffen auf < 10 ppm zu beschränken. Der Einsatz chlorierter Kohlenwasserstoffe sollte folglich bei der Bereitstellung von Arzneistoffen möglichst vermieden werden. Darüber hinaus muß bei dem bekannten Verfahren der Lösungsmittelextrakt an Aluminiumoxyd adsorbiert 35 werden, um die Abtrennung der Harzstoffe und Nebenalkaloide zu gewährleisten. Aus der nach dem Abfiltieren des Aluminiumoxyds erhaltenen Lösung wird das Galanthamin dann über das WO 96/29332 PCT/EP96/01094

- 3 -

Galanthaminhydrobromid gereinigt, mit der damit verbundenen Entsorgung von Halogensalzen. Für den Einsatz in Salben und dem TTS muß dann die Galanthaminbase auch noch aus diesem Galanthaminhydrobromid freigesetzt werden.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Verfahrens zur Isolierung und Reinigung von Galanthamin, das die Nachteile der im Stand der Technik bekannten Verfahren nicht aufweist. Insbesondere soll die Reinigung erleichtert werden, der Einsatz von chlorierten Kohlenwasserstoffen und die Reinigung über Galanthaminsalze vermieden werden. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren mit den Kennzeichen des Anspruchs 1 gelöst. Vorzugsweise Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen charakterisiert.

Gegenstand der Erfindung im einzelnen ist ein Verfahren zur Isolierung von Galanthamin aus biologischem Material, das aus landwirtschaftlich angebauten Amaryllidaceenarten oder aus solchen, die allgemein als "Unkraut" gelten und nicht unter Naturschutz stehen, vorzugsweise aus den Zwiebeln dieser Pflanzen, gewonnen wird. Zu diesen Amaryllidaceen zählen beispielsweise Narzissen bzw. Crinumarten. Besonders geeignet sind Narcissus pseudonarcissus "Carlton" 25 asiatische Kletterpflanze Crinum amabile. Obwohl Pflanzen nur etwa ein Zehntel der Galanthaminmenge der unter Naturschutz stehenden Pflanzen und darüber hinaus auch noch bis zu zwölf Nebenalkaloide enthalten, gelingt es überraschenderweise mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hieraus 30 die Galanthaminbase in für Arzneimittel geeigneter Reinheit zu isolieren.

Erfindungsgemäß wird Galanthamin enthaltendes, biologisches Material, das vorzugsweise zerkleinert und mit Alkalipulver, vorzugsweise mit Natriumhydroxid-Plätzchen, Soda, Pottasche oder ähnlichen Salzen, die geeignet sind, Basen aus biologischem Material freizusetzen und zur Darstellung pharmokolo-

WO 96/29332

gischer Wirkstoffe geeignet sind, vermischt wird, mit toxikologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln extrahiert und das Galanthamin aus diesem Extrakt durch Flüssig/Flüssig Extraktion gereinigt. Von besond rer Bedeutung 5 für den Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Einin der ersten Stufe der Flüsdes pH-Wertes sig/Flüssig-Extraktion. Die Flüssig/Flüssig Extraktion wird in einer ersten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 4 und in einer zweiten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 9 durchgeführt. Zur Einstellung des pH-Wertes kann nebem konzentrier-10 tem Ammoniak auch Soda-Lösung oder eine andere Base eingesetzt werden. Als toxikologisch unbedenkliches organisches Lösungsmittel wird Diethylether oder Spezialbenzin eingesetzt. Vorzugsweise wird Spezialbenzin verwendet, da sich 15 damit bereits eine gewisse Vorreinigung erzielen läßt. Das Lösungsmittel wird entfernt, das Galanthamin aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält die weiße Galanthaminbase mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 130°C. Die Reinheit des so erhaltenen Galanthamins zeigt sich im HPLC-Chromatogramm (Fig.2).

Dieses Ergebnis verblüfft umso mehr, als sich das bisher verwendete Verfahren aus der DE-PS 11 93 061 zur Isolierung des Galanthamins aus biologischem Material, das wenig Galanthamin und bis zu 12 Nebenalkaloide enthält, als ungeeignet herausstellte. Mit dem in der DE-PS 11 93 061 beschriebenen Verfahren entsteht eine nicht zu brechende Emulsion, so daß eine Extraktion nicht möglich ist. Ein leicht modifiziertes Verfahren führte zu einem öligen Rückstand, der laut HPLC-Chromatogramm durch mindestens vier Substanzen verunreinigt ist (Fig.1).

Es muß daher als ausgesprochen überraschend angesehen werden, daß sich aus biologischem Material, das wenig Galantha-35 min neben einer großen Anzahl an Nebenalkaloiden enthält, mit Hilfe des einfachen erfindungsgemäßen Verfahrens die freie Galanthaminbase in reiner Form und guter Ausbeute isolieren läßt, ohne daß ein zusätzlicher Adsorptionsschritt an Aluminiumoxyd erforderlich ist.

Die erfindungsgemäß hergestellte Galanthaminbase ist zur Behandlung des Engwinkelglaukoms, zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit oder der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit einsetzbar. Die erfindungsgemäß hergestellte Galanthaminbase kann darüber hinaus in galenischen Zubereitungsformen, wie beispielsweise in Augensalben oder in transdermalen therapeutischen Systemen verwendet werden, die ebenfalls zur Behandlung der obengenannten Krankheiten eingesetzt werden können.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, 15 ohne sie einzuschränken:

Beispiel 1 (Vergleich):

Analog zum Verfahren, das in der DE-PS 11 93 061 beschrieben 20 ist, werden 10 kg luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus pseudonarcissus "Carlton" sorgfältig mit 2,5 l einer 8%igen wäßrigen Ammoniaklösung vermischt. Das Material quillt auf; der gesamte Ansatz verkleistert. Die zur Extraktion vorgesehene Zugabe von 23 l Dichlorethan führt zu einer 25 Emulsion, die nicht gebrochen werden kann.

Beispiel 2 (Vergleich):

Das im Stand der Technik bekannte Verfahren zur Isolierung des Galanthamins (DE-PS 11 93 061) wurde modifiziert. 10 kg luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus pseudonarcissus "Carlton" werden sorgfältig mit 400 g Natriumcarbonat vermischt. Danach werden 23 l Dichlorethan zugegeben. Das Gemisch bleibt 10 Stunden stehen; anschließend wird das Lösungsmittel abgegossen. Die Zwiebeln werden erneut mit 23 l Dichlorethan übergossen, das nach 2 bis 3 Stunden abgegossen wird. Im Anschluß daran werden die Zwiebeln ein drit-

tes Mal mit 17 l Dichlor than versetzt, das jedoch direkt wieder abgegossen wird. Die vereinigten Dichlorethanextrakte werden mittels 10%iger Schwefelsäure extrahiert (2 x je 600 ml; 2 x je 300 ml). Die sauren Extrakte werden vereinigt 5 und durch Ausschütteln mit Diethylether von den Spuren des Dichlorethans gereinigt. Danach werden unter Rühren und Kühlung auf 15 bis 20°C etwa 200 ml einer 25% igen wäßrigen Ammoniaklösung bis zur alkalischen Lackmusreaktion zugefügt. Der pH-Wert liegt bei 7 bis 8. Anders als im Stand der Tech-10 nik angegeben fallen die Nebenalkaloide nicht aus. Die alka-Kochsalz gesättigt wird mit Lösung Diethylether extrahiert. Nach Abdampfen des Ethers bleibt, anders als im Stand der Technik angegeben, ein vernachläsübrig. Durch Sättigung sigbar kleiner Rückstand 15 Pottasche wird der pH-Wert der wäßrigen Phase auf etwa 14 wäßrige Phase wird mehrfach Die eingestellt. Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werder zurückbleibende eingedampft, Trockne den galanthaminhaltige Rückstand in Aceton (50 ml) gelöst. An-20 ders als im Stand der Technik angegeben, bildet sich kein Niederschlag. Man ergänzt 350 ml Aceton, fügt 200 g Aluminiumoxid hinzu und rührt 45 Minuten lang. Das Aluminiumoxid wird abfiltriert und zweimal mit je 100 ml Aceton gewaschen. Die vereinigten Acetonlösungen werden zur Trockne einge-25 dampft. Man erhält 1,3 g eines öligen Rückstandes, der mit Hilfe der HPLC untersucht wird. Das Chromatogramm ist in Figur 1 dargestellt. Der Hauptpeak, das Galanthamin , ist gekennzeichnet. Man erkennt deutlich, daß das auf diese Weise isolierte Galanthamin durch mindestens vier Substanzen 30 verunreinigt ist.

Beispiel 3:

100 kg luftgetrocknete, zerkleinerte Zwiebeln von Narcissus 35 pseudonarcissus "Carlton" werden mit 4 kg Natriumcarbonat sorgfältig vermischt. Die Mischung wird in drei gleiche Teile geteilt und mit je 15 l Spezialbenzin 80/110 übergossen. Man läßt 24 Stunden stehen. Die Lösungsmittel werden je zweimal erneuert, gesammelt und im schwachen Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Extrakte werden in 2%iger wäßriger Schwefelsäure aufgenommen und mit konzentrierter wäßriger 5 Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 4 eingestellt. Anschließend wird fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konzentriertem Ammoniak auf einen pH-Wert von 9 eingestellt und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Diese Etherfraktionen werden gesammelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 20 g eines schwach gelb gefärbten öligen Rückstandes erhalten, der aus heißem Isopropanol umkristallisiert wird. Man erhält 10 g weiße Galanthaminbase mit einem Schmelzpunkt von 129 - 130°C. Im HPLC-Chromatogramm ist ausschließlich ein Peak zu erkennen (Fig.2).

Patentansprüch

- 1. Verfahren zur Isolierung von Galanthamin, dadurch gekennzeichnet, daß Galanthamin enthaltendes, biologisches Material mit toxikologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln extrahiert wird und das Galanthamin aus diesem Extrakt durch Flüssig/Flüssig Extraktion gereinigt wird, wobei die Flüssig/Flüssig Extraktion in der ersten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 4 durchgeführt wird.
- Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 das biologische Material vor der Extraktion zerkleinert
 und mit Alkalipulver vermischt wird.
 - 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssig/Flüssig Extraktion in der zweiten Stufe bei einem pH-Wert von etwa 9 durchgeführt wird.
 - 4 Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalipulver Natriumcarbonat eingesetzt wird.
- 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als toxikologisch unbedenkliches organisches Lösungsmittel Diethylether oder Spezialbenzin, vorzugsweise Spezialbenzin eingesetzt wird.
 - 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das erhaltene Galanthamin aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert wird.
- 7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Isopropanol eingesetzt wird.

20

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als biologisches Material Pflanzenteile, vorzugsweise Zwiebeln der Amaryllidaceen verwendet wird.

5

10

- 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Amaryllidaceen Narzissenarten, vorzugsweise Narcissus pseudonarcissus "Carlton" oder Crinumarten, vorzugsweise Crinum amabile verwendet werden.
- 10. Galanthamin, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 15 11. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in galenischen Zubereitungsformen.
 - 12. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in Augensalben.

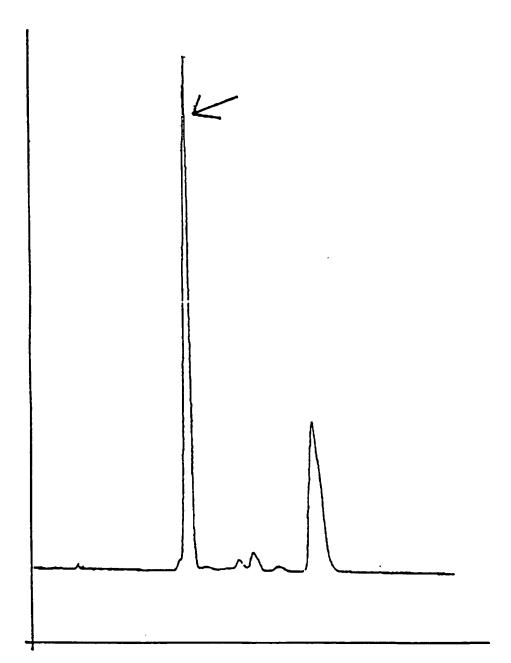
20

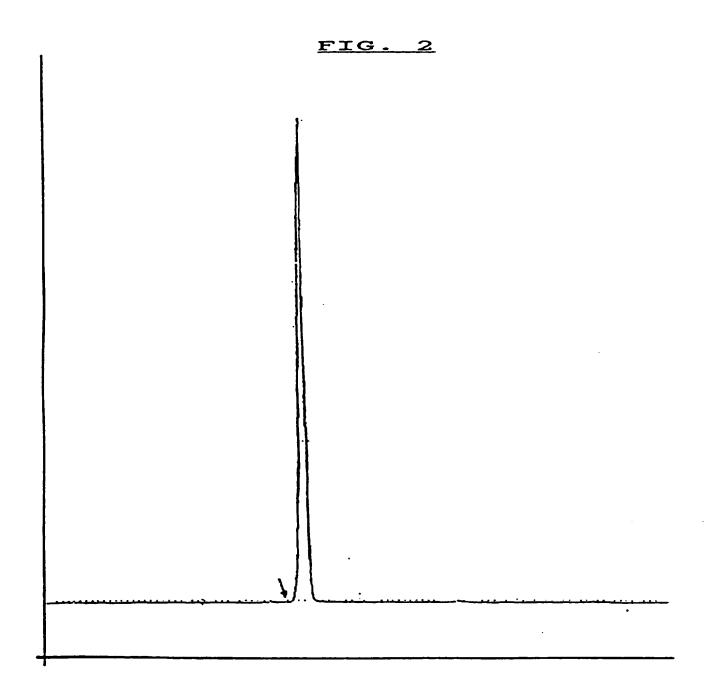
- 13. Verwendung des Galanthamins nach Anspruch 10 in transdermalen therapeutischen Systemen.
- 14. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung des25 Engwinkelglaukoms.
 - 15. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit.
- 30 16. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit.
 - 17. Galanthamin nach Anspruch 10 zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit.

- 18. Pharmazeutisch s Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß s neben den an sich bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen Galanthamin g mäß Anspruch 10 enthält.
- 5 19. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 zur topischen Applikation.
 - 20. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur zur Behandlung des Engwinkelglaukoms.

- 21. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit.
- 22. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur 15 Behandlung der Alkoholabhängigkeit.
 - 23. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 18 oder 19 zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit.
- 20 24. Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen Organismus, dadurch gekennzeichnet, daß Galanthamin gemäß Anspruch 10 oder ein pharmazeutisches Präparat gemäß einem der Ansprüche 18 oder 19 eingesetzt wird.





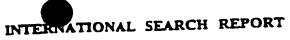


INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. aal Application No PCT/EP 96/01094

		PCI/EP 30	5/01094
A. CLASS IPC 6	CO7D491/06 A61K31/55 //(CC	07D491/06,307:00,209:00)	
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national	classification and IPC	
	S SEARCHED		
IPC 6	documentation searched (classification system followed by clas CO7D A61K	mfication symbols)	
Documenta	stron searched other than minimum documentation to the exten	t that such documents are included in the fields	searched
Electronic o	data base consulted during the international search (name of da	in (IPC) or to both national classification and IPC alon rystem followed by classification symbols) in documentation to the extent that such documents are included in the fields searched control of the field search (name of data base and, where practical, search terms used) RELEVANT cation, where appropriate, of the relevant passages (WSESOJUSNY) 20 October 1 (WSESOJUSNY) 20 October 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	
C. DOCUM	AENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of	the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,B,11 93 061 (WSESOJUSNY) 2	20 October	1
	cited in the application see claim 1		
A	PHARMAZIE, vol. 38, no. 9, 1983, BERLIN pages 596-600, XP000570492	DE,	1
	R. K. MÜLLER: "Parameter für flüssig/flüssig-Extraktion tox relevanter organischer Verbind see page 599; table 2	cikologisch	
		-/	
			,
X Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
' Special ca	ategories of cated documents :		
'A' docum	nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict w cited to understand the principle or t	nth the application but
filing	document but published on or after the international date ent which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canno	t be considered to
which citation "O" docum	is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) sent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve an it document is combined with one or it	nventive step when the nore other such docu-
"P" docum	means sent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	in the art.	
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international s	earth report
2	9 May 1996	07.0	6.96
Name and	mailing address of the ISA European Patent (fice, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2220 HV Rijewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl, Faze (+31-70) 340-3016	Voyiazoglou, D	

Form PCT/ISA/218 (second short) (July 1992)



nal Application No
PCT/EP 96/01094

	INTERNATIONAL SELECTION	PCT/EP 96/01094	
C.(Continu	DOD DOCUMENTS C INSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	the relevant passage	Relevant to claim No.	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 10, 10 March 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 64386f, V. G. KRAMARENKO: "Effect of PH of the medium on the extraction of alkaloids with organic solvents" page 463; XP002003767 see abstract & FARMATSIYA, vol. 23, no. 5, 1975,	1	
A	pages 29-32, CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 20, 15 May 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 88625d, V. V. MIKHNO: "The comparative appraisal	1	
	of methods for the isolation of galanthamine and securinine from biological material" page 8310; XP002003768 see abstract & FARM. ZH., vol. 21, no. 6, 1966, pages 28-29,	1	
A	PHYTOCHEMISTRY, vol. 26, no. 5, 1987, pages 1519-1524, XP000571959 J. BASTIDA ET AL: "Alkaloids from Narcissus confusus" see page 1523, right-hand column		

inter na

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 96/01094

		1		30/01034
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-B-1193061		NONE		
••••••				••••••
•				
	.•			
			•	

sales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01094 KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES K 6 C07D491/06 A61K31/55 //(C07D491/06,307:00,209:00) Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 1PK 6 C07D A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evd. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Kategorie* DE,B,11 93 061 (WSESOJUSNY) 20.0ktober 1 A in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 1 PHARMAZIE, Bd. 38, Nr. 9, 1983, BERLIN DE, Seiten 596-600, XP000570492 R. K. MÜLLER: "Parameter für die flüssig/flüssig-Extraktion toxikologisch relevanter organischer Verbindungen* siehe Seite 599; Tabelle 2 -/--

X entnehmen Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutzam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeidedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden "y" soil oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie mageführt) "O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht dem beanspruchten Priontätsdatum veröffentlicht worden ist."

Weröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Priontätsdatum veröffentlicht worden ist.

Weröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.

Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu

Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritändatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständmis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

Veröffentlichung von besonderer Bedeutung die beanspruchte Erfindum kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden

Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 07.06.96 29.Mai 1996

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2230 HV Ripswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016

Voyiazoglou, D

Bevolimächtigter Bodiensteter

Siehe Anhang Patentfamilie

IX I

Formblett PCT/ISA/218 (Blett 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01094

		PCT/EP 96	/01094
(Fortsetz)	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffendichung, sowat erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 10, 10.März 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 64386f, V. G. KRAMARENKO: "Effect of PH of the medium on the extraction of alkaloids with organic solvents" Seite 463; XP002003767 siehe Zusammenfassung & FARMATSIYA, Bd. 23, Nr. 5, 1975, Seiten 29-32,		1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, no. 20, 15.Mai 1967 Columbus, Ohio, US; abstract no. 88625d, V. V. MIKHNO: "The comparative appraisal of methods for the isolation of galanthamine and securinine from biological material" Seite 8310; XPG02003768 siehe Zusammenfassung & FARM. ZH., Bd. 21, Nr. 6, 1966, Seiten 28-29,		1
A	PHYTOCHEMISTRY, Bd. 26, Nr. 5, 1987, Seiten 1519-1524, XP000571959 J. BASTIDA ET AL: "Alkaloids from Narcissus confusus" siehe Seite 1523, rechte Spalte		1

Inter. nales Aktenzeschen
PCT/EP 96/01094

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Datum der Veröffentlichung Mitglied(er) der Patentfamilie Datum der Veröffentlichung KEINE DE-B-1193061